



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

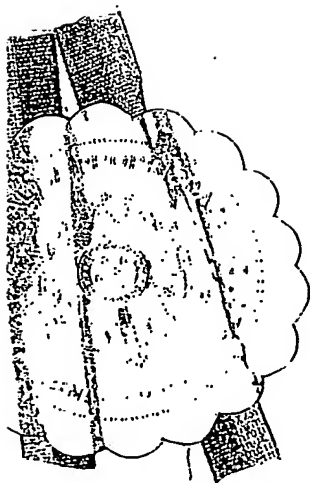
PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de Invenção.
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número PI 0405842-9 de 29/07/2004.

Rio de Janeiro, 24 de Fevereiro de 2006.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sheila Kilins Gehrt'.

SHEILA KILINS GEHRT
Coordenadora Administrativa de Patentes
Mat: 449600 – DIRPA/CADPAT



BEST AVAILABLE COPY

29 JUL 1994 007898

Protocolo

Número (21)

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



PI0405842-9

depósito / /

ro e data de depósito)

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

1.2 Qualificação: INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 1.3 CGC/CPF: 44.734.671/0004-02

1.4 Endereço completo: Av. Paoletti, 363 - ITAPIRA - São Paulo/S.P. - CEP:13974-970

1.5 Telefone: (19)863-9500

FAX:

(19)863-9580

() continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção

☐ 2.1.1. Certificado de Adição

☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada: .

.....INVENÇÃO.....

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER
PARA USO ANESTÉSICO; MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM COMPOSTO
FLÚOR-ÉTER; USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA INIBIR A
DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR ÉTER"

() continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº _____, de ____/____/____.

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito PI 0303489-5 Data de Depósito 10/09/2003 (66) ✓

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

() continua em folha anexa

7. **Inventor (72):**
() Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97).

7.1 Nome: **DR. OGARI DE CASTRO PACHECO**

7.2 Qualificação: **Médico Industrial**

7.3 Endereço: **Rua D. Pedro I, n. 109, B. Nova Itapira – Itapira – São Paulo**

7.4 CEP: **13.970-000**

7.5 Telefone ()

(☒) continua em folha anexa

8. **Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:**

() em anexo

9. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial** (Período de graça):
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

() em anexo

10. **Procurador (74):**

10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 0340**
CNPJ.: 86.915.246/0001-09

10.2 Endereço: **AV. DOM HÉLDER CÂMARA, 5.555 – Sala 312 – Rio de Janeiro – RJ –**
CEP: 20771-001

10.3 CEP: **20.710-010**

10.4 Telefone **(21)899-2920 e 899-2002**

11. **Documentos anexados** (assinale e indique também o número de folhas):
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

<input checked="" type="checkbox"/>	11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.5 Relatório descritivo	30 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.2 Procuração	01 fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.6 Reivindicações	07 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.3 Documentos de prioridade	Fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.7 Desenhos	07 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	Fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.8 Resumo	01 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.9 Outros (especificar): Inventor (72) – folha anexa				01 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.10 Total de folhas anexadas:				48 fls;

12. **Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio, 29 de julho de 2004.
Local e Data


Assinatura e Carimbo

LLC - INFOCONNECTION LTDA
Agente de Propriedade Industrial - 00340

FOLHA ANEXA

INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:

⇒ **ELISA MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO**

Bacharel em Química – CRQ 4ª. Região – 04134047

RG: 12692655-4 – CPF: 087.190.058-06

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São Paulo – CEP:13.970-000

⇒ **VALTER FREIRE TORRES RUSSO**

Bacharel em Química – CRQ 4ª Região – 0413207

RG: 13600927 – CPF: 088.622.348-21

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São Paulo.

CEP: 13970-000

⇒ **JOSÉ ANTONIO MARTINS**

Pós-doutoramento em Química – CRQ:004143515 – 4ª. Região

RG:16.808.197 - CPF:137.383.928-74

End.: Av. Ipiranga, 81 – Vila Bazani – Itapira – São Paulo – CEP:13970-000.

⇒ **MARIA ALICE BOCKELMANN**

Mestre na área de síntese orgânica – UNICAMP – 1995

RG: 5162034-0 - CPF:137.678.998-17

End.: Rua Julia Leite de Barros, 270 – Barão Geraldo – Campinas – S.P. – 13084-420.

⇒ **SIMONE SOARES ROSATTO**

Bacharel em Química – CRQ: 4ª. Região – n. 04134531

RG: 19768740 - CPF: 13747688-30

End.: Rua 24 de outubro, 558 – Itapira – São Paulo – CEP:13970-000

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER
PARA USO ANESTÉSICO. MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM COMPOSTO
FLÚOR-ÉTER. USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA IMPEDIR A
DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR ÉTER.

04

5 A presente invenção tem como objetivo a estabilização de um composto flúor-éter contra a degradação proporcionada por substâncias ácidas.

10 Mais particularmente, a presente invenção diz respeito à estabilização de compostos flúor-éter apresentado propriedades anestésicas e composição farmacêutica estabilizada de compostos flúor-éter para uso em anestesia. Os estabilizantes empregados são selecionados dentre compostos farmacêuticos apropriados e são utilizados no preparo de composições farmacêuticas estabilizadas. São
15 também descritos, método para prevenir a degradação de um composto flúor-éter e uso de agentes estabilizantes para prevenir a degradação de um composto flúor-éter, sendo a referida degradação provocada por substâncias ácidas.

20 Compostos flúor-éter, com propriedades anestésicas, relacionados à presente invenção, incluem o sevoflurano, desflurano, isoflurano, enflurano e metoxiflurano. Dentre esses compostos flúor-éter a presente invenção possui particular aplicação para o sevoflurano.

25 Substâncias ácidas de acordo com o escopo da presente invenção referem-se a substâncias que apresentam um caráter ácido e em especial a impurezas metálicas de caráter ácido que em condições diversas possam entrar em contato com um composto flúor-éter tal como o sevoflurano.

30 A decomposição de compostos flúor-éter é um fenômeno pouco comum sendo normalmente decorrente da combinação com substâncias que apresentam um perfil ou comportamento reativo em relação a estes compostos.

Dentre os tipos de decomposições conhecidas, identifica-se a degradação do composto flúor-éter sevoflurano ocasionada por agentes absorventes de CO₂ (dióxido de carbono) normalmente empregados nos circuitos de vaporização deste produto. Estes absorventes de CO₂ são bases relativamente fortes como o caso da "soda lime" (composta de hidróxido de cálcio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio) e do "baralime" (composto de hidróxido de cálcio e hidróxido de bário), ambos absorventes contendo umidade variando de 14% a 19% para proporcionar a absorção efetiva e eficiente do CO₂. O mecanismo de degradação se faz através da retirada de um próton ácido do sevoflurano por estas bases com a formação de uma olefina nomeada de Composto A (2-(fluorometoxi)-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propeno), a qual é objeto de intenso debate decorrente de sua possível nefrotoxicidade em humanos [Royal College Of Anesthetics Newsletter - January 2000, Issue no. 50 pg. 287-289].

A fim de evitar este tipo de degradação usando os absorventes usuais de dióxido de carbono, o uso do sevoflurano em circuitos abertos e empregando um fluxo reduzido de vaporização passou a ser a recomendação usual aos especialistas e anestesistas que se utilizariam deste tipo de agente anestésico.

Também, a degradação do sevoflurano com a possível formação do Composto A em quantidades significativas motivou o desenvolvimento de absorventes de CO₂ que pudessem evitar este tipo de degradação como é o caso do AMSORB® [J.M. Murray et al, "Amsorb - a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems" - *Anesthesiology* 1999].

Além do mecanismo de degradação do sevoflurano em presença de absorventes de CO₂, com maior probabilidade de

ocorrências relacionadas apenas com os circuitos de vaporização do produto em procedimentos anestésicos, um segundo mecanismo de degradação foi identificado, sendo este resultante da presença de ácidos de Lewis em contato com esta substância. Apesar deste mecanismo abranger teoricamente qualquer composto flúor-éter apresentando o radical $-C-O-C-F$, o sevoflurano demonstra ser particularmente susceptível a este tipo de degradação.

Na **Figura 1** é apresentado o mecanismo de degradação do sevoflurano (**S**) catalisado por ácidos de Lewis, proposto no documento WO 98/32430. Neste mecanismo proposto, a degradação do sevoflurano é catalisada por ácidos de Lewis (**AL**) presentes na composição dos frascos de vidro usados como embalagens de sevoflurano.

Quimicamente o vidro é constituído de silicatos contendo uma pequena quantidade de óxidos de alumínio entre outras substâncias. Após a sua fabricação, o vidro é tratado para inativar a sua superfície, ou seja, para não existir a exposição de hidroxilas livres ligadas à sílica. Entretanto, a exposição destas hidroxilas pode ocorrer através da presença de ranhuras ou desgastes na superfície do vidro, que podem ser provocadas em quaisquer etapas de sua fabricação ou durante a própria assepsia deste material. Estas hidroxilas ligadas à sílica, se expostas, entram em contato com o sevoflurano desencadeando a sua degradação.

Este complexo mecanismo de degradação do sevoflurano demonstrado na **Figura 1** leva à formação de substâncias voláteis tóxicas, entre elas o ácido fluorídrico ou outro composto derivado de sua reação com o vidro, o SiF_4 (tetrafluoreto de silício) sendo ambas substâncias extremamente corrosivas ao trato respiratório.

Ainda de acordo com o mecanismo demonstrado na **Figura 1**, é possível inferir a informação de que se trata de um mecanismo em cadeia, onde os produtos da degradação, especialmente o ácido fluorídrico, acabam degenerando a integridade do vidro (**V**) através da reação demonstrada na **Figura 2**, expondo mais ácidos de Lewis ligados à superfície (**AL**), os quais irão reagir com uma nova molécula do sevoflurano reiniciando o mecanismo de degradação.

Dentre os anestésicos inalatórios atualmente disponíveis, o sevoflurano é o que apresenta o melhor índice de aceitação pelos profissionais médicos e seus pacientes. Desde o seu lançamento no Japão em 1990, este anestésico tem apresentado um uso crescente decorrente das suas qualidades sobre os demais anestésicos inalatórios, com destaque para o seu odor agradável e não pungente e pelo fato da indução e recuperação da anestesia serem mais rápidas e suaves tanto em adultos como em crianças.

Desde o seu lançamento, este produto é comercializado em embalagens de vidro, que são as embalagens de escolha para os diversos anestésicos inalatórios existentes. Como a qualidade do vidro referente à presença de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis ligados à superfície é praticamente impossível de ser controlada, é de fundamental importância o desenvolvimento de uma composição estabilizada ou método para a estabilização de sevoflurano, viabilizando a comercialização neste tipo de embalagem.

A classificação de substâncias com propriedades para atuarem como ácidos de Lewis é muito extensa e abrangente. De acordo com a teoria de Lewis, o ácido corresponde a uma espécie com um orbital vazio capaz de aceitar um par de elétrons para formar uma ligação covalente coordenada. Em resumo, ácido é um receptor de par de elétrons e base um doador de par de elétrons [John B. Russel - *Química Geral* -

10

1982 pg.395]. Devido à abrangência dos materiais que podem ser inseridos na classificação de Lewis como ácidos, não somente o vidro representa um potencial risco à estabilidade do sevoflurano, mas também inúmeras outras
5 embalagens, recipientes ou materiais com os quais ele venha a ter contato.

Existem algumas referências que tratam da degradação do sevoflurano propondo soluções frente a eventuais degradações ocasionadas pelos ácidos de Lewis. É o caso,
10 por exemplo, do documento WO 98/32430 que descreve o uso de inibidores de ácidos de Lewis para inibir a degradação do sevoflurano. Nesta patente é descrito o uso da água para evitar a degradação do sevoflurano, a qual é empregada numa concentração preferivelmente variando de 150ppm a 1.400ppm,
15 ou seja, de 0,0150% a 0,1400% em peso relativamente ao sevoflurano. Os estudos realizados empregam quantidades elevadas de ácidos de Lewis para demonstrar a inibição da degradação do sevoflurano pelo uso da água.

Apesar do documento WO 98/32430 supostamente
20 evidenciar uma inibição da degradação do sevoflurano pela água, na realidade este agente não demonstra ser eficiente, mesmo quando empregado nas quantidades recomendadas para a inibição da degradação do sevoflurano, pois a solução proposta leva a formação de HFIP (1,1,1,3,3,3-
25 hexafluoroisopropanol) substância que desencadeia adicional degradação com formação de acetal (metilenoglicol bis-hexafluoroisopropil éter) e ácido fluorídrico.

Outra referência que tem como objetivo evitar a
degradação do sevoflurano é a patente US 6.074.668 a qual
30 propõe um container (recipiente) para o armazenamento do sevoflurano. Este recipiente é confeccionado de um material diferente do vidro para evitar a sua degradação perante eventuais presenças de quantidades catalíticas de ácidos de

Lewis as quais levariam à degradação do sevoflurano segundo o mecanismo proposto discutido acima. O material de confecção do container é o polietileno naftalato (PEN), o qual os autores sugerem ser mais adequado que o vidro por evitar a degradação do sevoflurano, bem como evitar a possibilidade de quebra do recipiente oriunda de possíveis acidentes nos centros cirúrgicos. O polietileno naftalato é um material com aparência plástica consideravelmente não permeável a este anestésico podendo ser empregado como um substituto do vidro para o seu armazenamento. A principal desvantagem do emprego deste tipo de material como embalagem recai sobre o seu elevado preço e sua atualmente inexistente reciclagem.

Diante das poucas referências existentes na literatura propondo uma solução para o problema da degradação de compostos flúor-éter para uso anestésico, e mais particularmente do sevoflurano, faz-se necessário o desenvolvimento de uma forma de estabilizar este composto que seja suficientemente eficiente em controlar a sua degradação quando em presença de substâncias ácidas.

Outras propostas sugerindo o uso de embalagens de outros materiais, como os materiais plásticos, apresentam alguns inconvenientes como, por exemplo, a sua permeabilidade às substâncias voláteis. Opções na área envolvem materiais plásticos ou poliméricos especiais como os descritos na patente US 6.074.688 os quais, além de serem muito caros, muitas vezes não podem ser reciclados gerando um resíduo poluente, ao contrário das embalagens elaboradas em vidro que são facilmente recicladas consistindo em uma alternativa ecologicamente apropriada. Outra desvantagem decorrente do uso destes materiais reside na possibilidade de migração de acetaldeído, substância gerada durante o processo de extrusão da embalagem devido ao aquecimento do material e também decorrente de alguns

11

mecanismos de degradação de embalagens contendo polímeros de polietileno.

O potencial risco de contaminação com acetaldeído do sevoflurano em embalagens de polietileno naftalato (PEN) é descrito na monografia do produto SevoFlo® da EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

Além de todos estes inconvenientes, estes materiais ainda podem ser classificados como ácidos de Lewis ou podem ser contaminados durante qualquer etapa de fabricação ou manipulação por ácidos de Lewis, que potencialmente irão desencadear o mecanismo de degradação do sevoflurano quando entrarem em contato com ele.

A solução descrita no documento WO 98/32430 propondo a água como inibidor da degradação do sevoflurano demonstra não ser capaz de garantir a estabilização adequada deste composto, onde a formação observada de HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) constitui-se em uma evidência convincente de que o mecanismo não é inibido no sentido de garantir a não formação de outro subproduto que acompanha esta degradação, ou seja, o ácido fluorídrico. Além desta evidência que se encontra embasada no próprio documento, é conhecida a degradação do sevoflurano reportada por Wallin et al. [R.F.Wallin, B.M. Regan, M.D. Napoli, I.J.Stern *Anesthesia and Analgesia* 1975, 54(6), 758], onde é descrito que em água o sevoflurano sofre uma lenta mas mensurável hidrólise. A formação de HFIP e a informação referente à hidrólise do sevoflurano sugerem que a água pode também estar envolvida no mecanismo de degradação do sevoflurano, o que a torna uma substância não propriamente adequada a uma segura inibição da degradação deste agente anestésico.

Visando a superar todas essas inconveniências do estado da técnica, a presente invenção descreve uma composição anestésica estável compreendendo um composto

19

flúor éter, tal como o sevoflurano, e uma quantidade efetiva de pelo menos um agente estabilizante selecionado do grupo constituído por poliálcoois e álcoois cíclicos saturados. Dentre os poliálcoois adequados ao emprego como

5 estabilizantes na presente invenção se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol, 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

10 O composto sevoflurano (CAS 28523-86-6) é identificado pelo nome químico fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, de peso molecular 200,06, fórmula molecular $C_4H_3F_7O$ e cuja fórmula estrutural pode ser observada na **Figura 1** identificada pela letra **S**.

15 O propileno glicol é identificado pelo nome químico 1,2-propanodiol (CAS 57-55-6).

O polietileno glicol (CAS 25322-68-3) corresponde a um polímero de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$, onde n é igual ou maior que 4. Em geral, cada polietileno glicol é seguido

20 por um número que corresponde ao seu peso molecular médio.

O hexilenoglicol é identificado pelo nome químico 2-metil-2,4-pentanodiol (CAS 107-41-5).

O 1,3-butilenoglicol é identificado pelo nome químico 1,3-butanodiol (CAS 107-88-0).

25 O mentol é identificado pelo nome químico (1 alfa, 2 beta, 5 alfa)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanol (CAS 89-78-1).

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada através da adição de uma quantidade efetiva

30 do agente estabilizante ao composto flúor-éter tal como o sevoflurano ou a adição do composto flúor-éter tal como o sevoflurano ao agente estabilizante para prevenir a

14

degradação do composto flúor-éter tal como o sevoflurano por substâncias ácidas. Substâncias ácidas de acordo com a presente invenção referem-se a substâncias que apresentam um caráter ácido e, em especial, a impurezas metálicas de caráter ácido, que em condições diversas possam entrar em contato com um composto flúor-éter tal como o sevoflurano.

A presente invenção também descreve um método de estabilizar um composto flúor-éter, e mais particularmente um composto flúor-éter para uso anestésico tal como o sevoflurano, que consiste em adicionar ou colocar em contato uma quantidade efetiva de um agente estabilizante ao composto flúor-éter, tal como sevoflurano, de forma a prevenir sua degradação. Entre os estabilizantes adequados a serem empregados no método de estabilização proposto na presente invenção destacam-se os poliálcoois e os álcoois cíclicos. Dentre os poliálcoois adequados a serem empregados no método da presente invenção, particularmente, proposto para a estabilização do sevoflurano, se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol, o 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

De acordo com a presente invenção, o composto flúor-éter sevoflurano pode ser estabilizado através do uso de substâncias como poliálcoois selecionados do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, 1,3-butilenoglicol, hexilenoglicol ou misturas entre estes e os álcoois cíclicos saturados, dentre eles o mentol. Estas substâncias previnem completamente a formação de HFIP, HF e outros produtos de degradação do sevoflurano, sendo extremamente eficientes em proteger o sevoflurano de substâncias reativas de caráter ácido.

A presente invenção descreve ainda uma composição anestésica compreendendo sevoflurano que não se degrada na presença de substâncias ácidas devido à presença de substâncias estabilizantes como os poliálcoois e os álcoois cíclicos saturados. Descreve também métodos de preparo da composição anestésica de sevoflurano estabilizada.

A composição farmacêutica da presente invenção compreende o sevoflurano presente em quaisquer quantidades em peso em relação ao agente estabilizante. Para o uso como anestésico inalatório, preferivelmente a composição farmacêutica da presente invenção compreende o sevoflurano numa concentração variando de 95% a 99,999% em peso da composição final. O agente estabilizante empregado na composição farmacêutica da presente invenção é uma substância capaz de impedir ou prevenir a degradação do sevoflurano em presença de substâncias reativas de caráter ácido. Este agente estabilizante é selecionado do grupo constituído pelos poliálcoois e álcoois cíclicos saturados. Dentre os poliálcoois adequados ao emprego como estabilizantes na presente invenção se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol, 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

O agente estabilizante empregado na estabilização do composto flúor-éter, e mais particularmente do sevoflurano, é utilizado em concentrações variando de 0,001% em peso em relação ao peso de sevoflurano até o seu nível de saturação no sevoflurano, ou seja, na concentração máxima na qual ele permanece solúvel no sevoflurano. Dependendo do agente estabilizante empregado e da temperatura, a quantidade utilizada para promover sua saturação no sevoflurano pode ser elevada devido ao padrão de solubilidade entre estas substâncias. Este é o caso, por exemplo, do polietileno

glicol 400 que é livremente solúvel no sevoflurano. De uma forma geral os estabilizantes descritos na presente invenção são preferivelmente empregados em quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano. Entretanto, é necessário salientar que quantidades superiores também fazem parte da finalidade desta invenção, uma vez que o agente estabilizante promove a estabilização da substância alvo em quaisquer quantidades empregadas.

10 Dentre os poliálcoois adequados à estabilização do composto flúor-éter sevoflurano os preferenciais são o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Estas substâncias tratam-se de excipientes farmacêuticos adequados ao uso em composições
15 farmacêuticas e seus dados toxicológicos são bastante conhecidos. Conforme citado anteriormente, a quantidade empregada destes agentes estabilizantes irá variar de uma concentração de 0,001% em peso até o seu nível de saturação no sevoflurano. No caso específico do propileno glicol, o
20 seu nível de saturação no sevoflurano é em torno de 2,5%, enquanto que o polietileno glicol 400 é livremente solúvel. Portanto, de forma geral, os poliálcoois são preferivelmente empregados em quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano.

25 Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados à estabilização do sevoflurano o preferencial é o mentol. Esta substância trata-se de um excipiente farmacêutico adequado ao uso em composições farmacêuticas e seus dados toxicológicos são bastante conhecidos. Conforme citado
30 anteriormente, a quantidade empregada deste agente estabilizante irá variar de uma concentração de 0,001% em peso até o seu nível de saturação no sevoflurano que é cerca de 6,8%, sendo preferivelmente empregado em

quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano.

Os agentes estabilizantes empregados na presente invenção demonstram ser altamente eficientes em prevenir a
5 degradação do sevoflurano em quaisquer quantidades empregadas. Para o uso em anestesia inalatória é particularmente importante que o agente anestésico se encontre o mais puro possível, pois a presença de substâncias diferentes do agente anestésico em quantidades
10 elevadas pode proporcionar uma ação indesejada no maquinário empregado para a vaporização e administração do agente anestésico, como o depósito de resíduos no circuito ou mesmo a necessidade de calibração especial do equipamento para a condição de vaporização do novo produto.

Assim, numa variante ainda mais preferencial da presente invenção a quantidade empregada do agente estabilizante para prevenir a degradação do sevoflurano por substâncias ácidas situa-se numa faixa variando de 10ppm a 2.000ppm (0,001% a 0,200% em peso do agente estabilizante
20 em relação ao sevoflurano).

Um importante fator a ser ressaltado é referente ao comportamento da substância estabilizante em relação à sua concentração, pois dependendo do tipo de inativação proporcionado pelo estabilizante e da concentração
25 existente do degradante no meio, sua concentração no produto final pode decrescer durante o período de armazenamento do produto final. Os agentes estabilizantes atuam eliminando ou "inativando" a substância nociva à estabilidade do agente estabilizado que, no caso da
30 presente invenção, corresponde a um composto flúor-éter, tal como o sevoflurano. A eficiência do estabilizante é diretamente relacionada à afinidade que ele possui em relação ao degradante, afinidade esta que deve superar em

17

muitas vezes a afinidade que a substância a ser estabilizada apresenta por este mesmo degradante.

O método de estabilização do sevoflurano proposto na presente invenção consiste em adicionar ou colocar em
5 contato uma quantidade efetiva de um agente estabilizante ao sevoflurano de forma a prevenir completamente a formação de HFIP e HF. Diversos procedimentos podem ser adaptados ao método de estabilização proposto, mas são vantajosos e preferenciais os procedimentos práticos que permitam a
10 formação de misturas homogêneas e quantitativamente estabelecidas entre o estabilizante e o sevoflurano. Entre os estabilizantes adequados a serem empregados no método de estabilização proposto na presente invenção destacam-se os poliálcoois e os álcoois cíclicos. Dentre os poliálcoois
15 adequados a serem empregados no método proposto de estabilização do sevoflurano, se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol, o 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente
20 invenção destaca-se o mentol.

De forma geral o agente estabilizante pode ser adicionado ao sevoflurano em qualquer etapa de sua manufatura como, por exemplo, nas embalagens industriais de armazenamento e transporte deste produto em grandes
25 quantidades, no reservatório do maquinário empregado para o envase do produto farmacêutico acabado, nos frascos terminais de envase da composição farmacêutica final, enfim, em qualquer etapa apropriada da manipulação do sevoflurano.

30 Preferivelmente, o estabilizante é adicionado ao sevoflurano previamente à embalagem do produto, por meio de aparelhos de medida quantitativos, para assegurar a adição de quantidade apropriada, relativa à quantidade de

sevoflurano que se deseja estabilizar, e formação de uma mistura homogênea.

Alternativamente, de acordo com o método de estabilização de sevoflurano proposto, o agente estabilizante é adicionado ao recipiente de armazenamento antes de seu preenchimento com o sevoflurano.

Para evitar a exposição prévia do composto flúor-éter não estabilizado, tal como o sevoflurano, às superfícies que possam apresentar substâncias ácidas, o método de estabilização da presente invenção propõe tratar estas com o agente estabilizante por procedimentos diversos de forma a eliminar ou inativar traços de substâncias ácidas eventualmente nelas presentes. Numa variante do método, o agente estabilizante é colocado em contato com a superfície do container ou recipiente como, por exemplo, um frasco de vidro, plástico, aço, ou outro material através de uma rinsagem ou enxágüe do mesmo com o estabilizante. Dependendo da característica física do estabilizante o mesmo poderá ainda ser nebulizado, vaporizado ou asperso sobre a superfície interna do frasco ou recipiente para o armazenamento do sevoflurano, formando um filme sobre esta superfície.

A maioria dos materiais de embalagem consiste de substâncias ou de misturas de substâncias possuindo caráter ácido. Quando não consistem destas substâncias, eles podem em algum estágio de sua manipulação entrar em contato com estas substâncias. Como a degradação do sevoflurano trata-se de um mecanismo em cadeia iniciado apenas pela presença de uma quantidade catalítica de uma substância ácida, potencialmente sua exposição a agentes deste tipo pode ser extremamente prejudicial à sua estabilidade. Neste sentido a presente invenção oferece uma solução para evitar a degradação de um composto flúor-éter, tal como o

sevoflurano, por substâncias ácidas, sendo seu emprego adequado em qualquer tipo de embalagem na qual o sevoflurano venha a ser armazenado.

Como a presença de quantidades catalíticas de impurezas ácidas pode ser prejudicial ao sevoflurano, uma medida de extrema segurança é somente empregá-lo contendo o agente estabilizante. Desta forma a presente invenção é, numa outra realização, empregada para estabilizar o sevoflurano que se encontre em embalagens não somente de vidro, mas de materiais plásticos, aços, resinas, polímeros diversos, enfim, qualquer material que potencialmente contenha impurezas ácidas ou que possa eventualmente ter tido contato com substâncias assim classificadas durante o processamento, armazenamento, transporte, assepsia, manuseio, etc.

A presente invenção demonstra que substâncias como os poliálcoois e os álcoois cíclicos saturados possuem propriedades importantes atuando de forma a prevenir a degradação do sevoflurano, sendo que o aperfeiçoamento, em relação ao estado da técnica propondo água como estabilizante, está em prevenir completamente a formação de HFIP e HF e outros produtos de degradação do sevoflurano quando em presença de substâncias ácidas.

O desenvolvimento alcançado com a presente invenção introduz uma nova classe de substâncias que apresentam propriedades estabilizantes em compostos como o sevoflurano e outros compostos flúor-éteres similares, que são passíveis de sofrerem a mesma ação deletéria quando em contato com substâncias ácidas.

Os estudos comparativos apresentados nos exemplos deste documento demonstram a habilidade dos compostos apresentados na presente invenção em prevenir a degradação de composto flúor-éter tal como o sevoflurano, sendo a

20

prevenção por eles proporcionada mais adequada do que a demonstrada pela água, tal como a que se encontra descrita no documento WO 98/32430.

5 Ainda de acordo com os estudos apresentados nos exemplos deste documento, direcionados preferivelmente ao composto flúor-éter sevoflurano, é possível verificar que a presente invenção não se limita somente à estabilização do sevoflurano anidro.

10 Os resultados de análises, onde amostras de "sevoflurano contendo água como agente estabilizante" foram expostas a uma substância ácida, como a alumina, demonstraram que a estabilização não é efetiva, ocorrendo degradação da amostra com formação de HFIP e uma grande elevação no teor de fluoretos, indicando o baixo potencial
15 de estabilização da água.

Amostras úmidas contendo os estabilizantes da presente invenção não degradam, indicando o elevado poder de estabilização destas substâncias.

20 Conforme citado anteriormente o sevoflurano em presença de água sofre uma lenta e mensurável hidrólise, sendo esta evidenciada pelos estudos apresentados nos exemplos. Os compostos da presente invenção previnem completamente esta degradação não ocorrendo incremento no teor de HFIP e no teor de fluoretos encontrados nas
25 amostras.

De acordo com a presente invenção os compostos propostos para a estabilização do sevoflurano são também eficientes em estabilizar o sevoflurano contendo teores de água superiores a 20ppm, sendo estabilizantes eficientes
30 quando empregados no sevoflurano úmido apresentando teores de água de até seu nível de saturação em torno de 1400ppm (0,14%).

92

A presente invenção possui um alcance ilimitado no sentido de proporcionar uma estabilização efetiva do sevoflurano e compostos flúor-éteres com características químicas similares ao sevoflurano, não somente se limitando a sua aplicação em composições desses compostos, mas também, estendendo para soluções diversas nas quais o sevoflurano ou o composto flúor-éter possam ser manufaturados ou acondicionados.

A seguir será encontrada uma breve descrição das figuras contidas neste documento:

Figura 1: Esquema de degradação do sevoflurano (S) em presença de ácidos de Lewis ligados à superfície (AL), com a formação dos derivados 1, 2, 3 e Acetal;

Figura 2: Esquema da reação do ácido fluorídrico (HF) com a superfície íntegra do vidro (V), expondo mais ácidos de Lewis sobre a superfície (AL);

Figura 3: Cromatograma do sevoflurano anidro (umidade = 20ppm) após aquecimento a 60°C por 22 horas na ausência de alumina;

Figura 4: Cromatograma do sevoflurano anidro (umidade = 20ppm) após aquecimento a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano;

Figura 5: Esquema de degradação do sevoflurano em presença de alumina como ácido de Lewis;

Figura 6: Efeito da água na estabilização do sevoflurano frente à degradação por alumina (1mg por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 72 horas;

Figura 7: Cromatograma do sevoflurano anidro contendo 50ppm de propileno glicol após aquecimento a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano;

Figura 8: Efeito do propileno glicol na estabilização do sevoflurano frente a degradação por alumina (1mg por mililitro de sevoflurano), obtido após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

5 **Figura 9:** Efeito do propileno glicol na estabilização da impureza HFIP frente à degradação por alumina (1mg por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 10: Efeito do mentol na estabilização da impureza HFIP frente à degradação por alumina (1mg por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 11: Comparação do valor da impureza total média do sevoflurano anidro (cerca de 20 ppm de água) contendo 50 ppm de propileno glicol ou 50 ppm de PEG 400, na ausência e na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano, após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas.

Figura 12: Comparação dos produtos de degradação do sevoflurano contendo 50 ppm de água, propileno glicol, PEG 400, ou mentol, após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano, em relação ao "zero" que corresponde ao resultado obtido para a amostra de sevoflurano contendo 50 ppm de água após aquecimento a 60°C por 22 horas na ausência de alumina.

A presente invenção será mais detalhadamente descrita na forma de exemplos ilustrativos, porém não exaustivos das diversas aplicações e possibilidades que compreendem ou derivam da presente invenção. Apesar da composição e do método se encontrarem descritos em relação às suas variantes preferenciais nos exemplos ilustrados a seguir, será evidente aos técnicos peritos no assunto que várias

modificações podem ser efetuadas sem se desviar do espírito e do escopo da presente invenção neste documento descrita.

EXEMPLOS

Nos exemplos descritos a seguir todas as análises por cromatografia gasosa foram realizadas pela adição de 2 µL de tolueno (padrão interno) em 10 mL da amostra de sevoflurano em estudo. As análises foram realizadas em duplicatas e para cada cromatograma obtido foi calculada a razão área de cada impureza/área do tolueno. Os valores discriminados nas tabelas representam a média da razão obtida nas análises cromatográficas em duplicata.

EXEMPLO 1. Degradação do sevoflurano por substâncias ácidas.

Este estudo introdutório teve como objetivo selecionar as condições estressantes a serem empregadas nos estudos subseqüentes empregando diferentes substâncias estabilizantes.

A degradação do sevoflurano por substâncias ácidas pode ser observada, por exemplo, quando uma amostra de sevoflurano anidro é colocada em contato com alumina (Al_2O_3), e submetida a aquecimento a 60 °C por 22 horas.

O sevoflurano usado nos testes foi previamente seco com peneira molecular atingindo o teor de umidade de 20 ppm. Em dois frascos de vidro do tipo III com capacidade para 100 mL, foram transferidos 20 mL de sevoflurano anidro e em um dos frascos foi adicionado 20 mg de alumina, perfazendo um total de 1,0 mg de Al_2O_3 por mL de sevoflurano. Ambos os frascos foram imediatamente fechados com batoque e tampa metálica e aquecidos em estufa a 60 °C por 22 horas. Após este período, as amostras foram analisadas, em duplicatas, por cromatografia gasosa usando o método da adição de padrão interno (tolueno). A Figura 3

mostra o cromatograma da amostra de sevoflurano anidro aquecida sem alumina, condição na qual não é observada degradação. Os produtos de degradação do sevoflurano que foram monitorados por cromatografia gasosa são: HFIP, Acetal, 2, 5, 7 e 8 presentes em quantidades elevadas na amostra de sevoflurano contendo alumina após o aquecimento, como apresentado na **Figura 4**.

A **Figura 5** apresenta o esquema de degradação do sevoflurano sob ação da alumina indicando as impurezas observadas e monitoradas.

Como a quantidade de alumina ativada usada foi suficiente para acarretar uma degradação significativa do sevoflurano, optou-se por utilizar essa quantidade nos estudos para a seleção de agentes estabilizantes do sevoflurano.

EXEMPLO 2. Influência da água na estabilidade do sevoflurano.

Este exemplo mostra o estudo sobre a influência da água na estabilidade do sevoflurano. Segundo o documento WO 98/32430, um conteúdo de água de 150ppm a 1400ppm presente no sevoflurano garantiria sua estabilização inibindo a formação dos produtos de degradação.

O estudo foi conduzido empregando sevoflurano seco com peneira molecular para alcançar um teor inicial de 20ppm de umidade. A determinação da extensão da proteção ou degradação do sevoflurano sob ação da alumina em presença de água foi avaliada a partir de amostras de sevoflurano contendo diferentes quantidades de água, tratadas ou não com alumina na proporção de 1mg/mL de sevoflurano. As amostras preparadas foram colocadas em frascos de vidro tipo III e os frascos fechados com batoque e tampa metálica.

As amostras preparadas foram submetidas a duas condições de estresse através de aquecimento em estufa a 60°C uma envolvendo um ciclo de 22 horas e outra de 72 horas.

- 5 Os resultados obtidos na análise cromatográfica das amostras se encontram relacionados na Tabela 1 abaixo:

TABELA 1

Condição do estudo	Água / ppm	Impureza total ¹		HFIP ²	
		0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃
60 °C por 22 horas	0	0,2373	33,1675	0,0018	0,6613
	260	0,3574	1,6294	0,0039	0,5925
	600	0,3089	0,3315	0,0014	0,0189
	1000	0,3221	0,3598	0,0035	0,0199
60 °C por 72 horas	0	0,4281	41,110	0,0000	1,2334
	100	0,3901	50,1053	0,0000	1,2075
	260	0,4063	30,5679	0,0000	1,7817

¹ Média da somatória da razão área de cada impureza/área do tolueno; ² média da razão área do HFIP/área do tolueno.

- 10 De acordo com os resultados tabelados, na presença de água e alumina os valores da impureza total do sevoflurano e HFIP variam consideravelmente em função do estudo. Apesar dos resultados indicarem um efeito inibidor da degradação do sevoflurano por alumina a partir somente de 600ppm de
- 15 água, eles indicam também que os valores obtidos de HFIP continuam relativamente elevados.

- A Figura 6 mostra a evolução dos principais produtos de degradação do sevoflurano na condição de maior estresse. De acordo com o resultado encontrado, pode ser observada
- 20 uma maior degradação do sevoflurano contendo 100ppm de água quando comparada à amostra original contendo 20ppm de água, evidência que indica que a água pode ser realmente importante para a ocorrência da degradação do sevoflurano, participando de alguma forma do mecanismo de degradação
- 25 desta substância em condições ácidas, e não somente como estabilizante conforme o preconizado no documento WO

98/32430. É de se prever que a decomposição do sevoflurano seja inibida por concentrações maiores de água, como geralmente ocorre para muitas reações orgânicas. Entretanto, segundo Wallin et al. [R. F. Wallin, B. M. Regan, M. D. Napoli, I. J. Stern *Anesthesia and Analgesia* 1975, 54 (6), 758] o sevoflurano em água sofre uma lenta, mas mensurável hidrólise, evidência que apóia a hipótese de que a água pode de alguma forma estar envolvida em algum mecanismo que promova a degradação do sevoflurano como pôde ser observado através dos resultados obtidos neste estudo.

EXEMPLO 3. Estabilização do sevoflurano frente à degradação por alumina pela adição de poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados.

Neste exemplo a prevenção da degradação do sevoflurano ocasionada por alumina é efetuada através do emprego de um poliálcool e um álcool cíclico saturado. As substâncias selecionadas de cada grupo foram o propileno glicol e o mentol respectivamente.

As amostras de sevoflurano teste foram preparadas de forma a conter 0, 50, 200, 600, 1000 e 1400 ppm do agente estabilizante. O sevoflurano usado na preparação das amostras deste teste foi previamente seco com peneira molecular atingindo o teor de umidade de 20 ppm. O estudo consistiu em colocar o sevoflurano teste em contanto com uma substância ácida, submeter as amostras a um estresse através de aquecimento a 60°C por 22 horas e avaliar por comparação a pureza cromatográfica do sevoflurano após este tratamento. A alumina ativada foi usada como substância ácida numa quantidade constante de 1 mg/mL de sevoflurano em cada amostra.

Em frascos de vidro do tipo III com capacidade para 100 mL foram transferidos 20 mL de sevoflurano teste contendo a quantidade determinada do agente estabilizante

(0, 50, 200, 600, 1000 e 1400ppm) e 20 mg de alumina. Os frascos foram imediatamente fechados com batoques e tampas metálicas. Estes frascos foram aquecidos em estufa a 60 °C por 22 horas. Após este período, as amostras foram analisadas, em duplicatas, por cromatografia gasosa usando o método da adição de padrão interno (tolueno). Um estudo foi conduzido em paralelo empregando o sevoflurano teste contendo a quantidade determinada do agente estabilizante (0, 50, 200, 600, 1000 e 1400ppm) na ausência de alumina.

A **Tabela 2** resume os testes realizados com os agentes propileno glicol e mentol, propostos para a estabilização do sevoflurano frente à degradação por alumina e os resultados de impureza total e da impureza HFIP obtidos na ausência e na presença de alumina após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas. A impureza total é a somatória das razões entre a área de cada impureza e a área do padrão interno (tolueno) e HFIP é a razão entre a área do HFIP e a área do tolueno, obtidas nos cromatogramas.

TABELA 2

Estabilizante	Concentração de estabilizante / ppm	Impureza total ¹		HFIP ²	
		0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃
PROPILENO GLICOL	0	0,3304	31,65325	0,04910	0,6680
	50	0,3293	0,3925	0	0,05996
	200	0,3546	0,2823	0,04474	0,04072
	600	0,2925	0,3158	0,04694	0,04603
	1000	0,3800	0,3189	0,04038	0,04353
	1400	0,3061	0,3235	0,04159	0,04236
MENTOL	0	0,3083	37,5478	0,04080	0,8914
	50	0,3174	1,0412	0,04541	0,6402
	200	0,2918	1,0773	0,04228	0,5880
	600	0,3319	1,0001	0,04445	0,4426
	1000	0,3627	0,9486	0,04669	0,3787
	1400	0,3644	1,0156	0,04325	0,3329

¹ Média da somatória da razão área de cada impureza/área do tolueno; ² média da razão área do HFIP/área do tolueno.

Os resultados da **Tabela 2** mostram que na ausência de alumina, os valores de impureza total média das amostras de sevoflurano contendo diferentes concentrações dos agentes

estabilizantes permanecem muito próximos aos valores obtidos na ausência de estabilizante. Na presença de alumina, o alto valor da impureza total média observado para o sevoflurano sem estabilizantes é reduzido significativamente nas amostras de sevoflurano contendo propileno glicol ou mentol como estabilizantes. A **Figura 7** mostra que o sevoflurano contendo 50 ppm de propileno glicol não degrada na presença de alumina mesmo após aquecimento a 60 °C por 22 horas e, quando comparado ao exemplo 2, pode ser considerado um estabilizante muito mais eficiente para o sevoflurano do que a água demonstra ser.

EXEMPLO 3.1. Evolução da impureza total do sevoflurano em função da concentração de estabilizante.

A **Figura 8** mostra um gráfico de barras comparando o valor da impureza total média do sevoflurano em função da concentração do propileno glicol, na ausência e na presença de 1mg alumina/mL, após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas. Esta figura demonstra a efetiva estabilização do sevoflurano pelo propileno glicol frente à degradação por alumina, já a partir de concentrações tão pequenas quanto 50ppm e para todas as concentrações de propileno glicol estudadas.

Os valores da impureza total média das amostras de sevoflurano contendo propileno glicol apresentaram-se praticamente inalterados quando são comparadas as amostras contendo ou não alumina, demonstrando ser o propileno glicol muito eficiente na estabilização do sevoflurano.

O mentol também é eficiente na estabilização do sevoflurano frente a degradação por alumina e o efeito estabilizante praticamente independe da concentração de mentol, **Tabela 2**. Apesar da impureza total média das amostras de sevoflurano contendo mentol ser pouco superior

aos valores obtidos na ausência de alumina e no teste conduzido com propileno glicol, é possível observar que a estabilização proporcionada pelo mentol é tão ou mais eficiente do que aquela oferecida pela água, **Tabela 1**.

30

5 **EXEMPLO 3.2. Evolução da impureza HFIP em função da concentração de estabilizante.**

10 A **Figura 9** demonstra que 50ppm de propileno glicol são suficientes para prevenir a degradação do sevoflurano e a conseqüente formação da impureza HFIP diferentemente do observado para a água que mesmo em concentrações de 260 ppm não foi capaz de inibir completamente a degradação do sevoflurano na presença de alumina, com a amostra de sevoflurano resultante apresentando um teor de HFIP superior ao observado para as amostras de sevoflurano sem alumina, **Tabela 1**.

15 A aparente inibição proporcionada pela água a partir de 600ppm é relativa, pois a quantidade de HFIP em relação à amostra sem alumina aumenta cerca de dez vezes, evidenciando sua degradação. Este fato não é observado para o propileno glicol, cujos teores de HFIP permanecem inalterados na presença ou ausência de alumina.

20 No caso do sevoflurano contendo mentol na presença de alumina, a **Figura 10** mostra que a impureza HFIP diminui à medida que a concentração de mentol aumenta.

25 O efeito estabilizante do propileno glicol frente à degradação por alumina, como demonstrado pelos valores de impureza total (Exemplo 3.1) e impureza individual (Exemplo 3.2) é suficientemente adequado para manter praticamente inalterados os valores obtidos das impurezas na presença de alumina em relação aos valores obtidos sem alumina.

30 Com base nestes resultados, o propileno glicol pode ser considerado um melhor estabilizante do que a água, pois

previne completamente a degradação do sevoflurano por uma substância ácida e principalmente previne a formação de HFIP que é um dos primeiros produtos da degradação do sevoflurano.

5 **EXEMPLO 4. Comparação do efeito de diferentes estabilizantes adicionados ao sevoflurano.**

10 Neste estudo os efeitos estabilizantes proporcionado pela água, propileno glicol e polietileno glicol são comparados, todos empregados numa concentração de 50 ppm no sevoflurano.

15 A Tabela 3 apresenta os valores da impureza total e impureza individual HFIP do sevoflurano contendo 50 ppm dos agentes estabilizantes água, propileno glicol e polietileno glicol, na ausência e na presença de alumina, obtidos após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas.

TABELA 3

Estabilizante (ppm)	Impureza total ¹		HFIP ²	
	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃
Água 50	0,33504	12,09169	0,00206	0,82027
Propileno glicol 50	0,32365	0,39628	0,00338	0,02051
PEG 400 50	0,34048	0,36273	0,00122	0,01717

¹ Média da somatória da razão área de cada impureza/área do tolueno; ² média da razão área do HFIP/área do tolueno

20 A Figura 11 mostra um gráfico de barras comparando o efeito dos diferentes estabilizantes no valor da impureza total a partir dos dados da Tabela 3. Pode ser observado que os poliálcoois, exemplificados pelo propileno glicol e PEG 400, previnem completamente a degradação do sevoflurano catalisada por alumina. O PEG 400 da mesma forma que o
 25 propileno glicol previne a formação de HFIP, diferentemente da água que mesmo quando presente em concentração de 260 ppm não foi capaz de inibir a formação do HFIP.

A **Figura 12** mostra um gráfico de barras mostrando a evolução dos principais produtos de degradação do sevoflurano com base nos dados do mentol (**Tabela 2**) e dos demais inibidores (**Tabela 3**). Foram comparados os dados obtidos para os diversos estabilizantes numa concentração fixa de 50ppm. Nas amostras de sevoflurano contendo 50 ppm de água foi observada degradação pela alumina com formação dos produtos de degradação: HFIP, Acetal, 2 e 5, enquanto que nas amostras de sevoflurano contendo propileno glicol ou PEG 400 a degradação do sevoflurano pela alumina é completamente impedida. A água não é capaz de inibir completamente a degradação do sevoflurano por alumina e este comportamento está relacionado à formação das impurezas HFIP e acetal detectadas em todas as análises, que contribuem em grande parte para o valor da impureza total média.

EXEMPLO 5. Estabilização do sevoflurano frente à degradação por alumina - Impurezas, doseamento e teor de fluoretos.

Neste estudo a alumina foi empregada numa proporção de 1mg por mililitro de sevoflurano. As amostras de sevoflurano foram preparadas de forma a apresentar 260ppm de água ou 260ppm de propileno glicol, em frasco de vidro tipo III que foram fechados com batoques e tampas metálicas, e submetidas a aquecimento a 60°C por 22 horas.

A **Tabela 4** mostra o resultado das análises por cromatografia gasosa de amostras de sevoflurano contendo 260 ppm de água ou de propileno glicol após o estresse. Pode ser observado que o propileno glicol previne completamente a degradação do sevoflurano por alumina e o produto sevoflurano contendo propileno glicol cumpre com as especificações de impureza total e individual. No entanto a água empregada a 260 ppm não inibe a degradação do sevoflurano por alumina e o produto sevoflurano contendo

32

água após o estresse não cumpre com as especificações de impurezas individual e total.

TABELA 4

Teste	Especificação ¹	Sevoflurano anidro ²	Sevoflurano contendo estabilizante	
			Água (260 ppm)	PG ³ (260 ppm)
Pureza	Min. 99,97 %	99,9798	99,8944	99,9774
Composto A	Max. 25 µg/g	11,2	11,8	11,3
Impureza individual	Máx. 100 µg/g	63,7	403	61,7
Impureza total	Max. 300 µg/g	201,8	1056,1	226,3

¹ Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; ² Resultados da análise inicial do sevoflurano anidro usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; ³ PG = propileno glicol

A degradação observada para a amostra de sevoflurano contendo 260 ppm de água na presença de alumina é elevada, levando a amostra a não mais cumprir com as especificações recomendadas no Fórum da Farmacopéia USP no referente às análises de pureza cromatográfica e doseamento.

Outro fato importante observado neste estudo é referente ao teor de fluoreto das amostras submetidas ao estresse. A Tabela 5 relaciona os valores de fluoreto do sevoflurano empregado para o preparo das amostras e os valores encontrados para as amostras submetidas à condição descrita de estresse:

TABELA 5

Teste	Especificação ¹	Sevoflurano anidro ²	Sevoflurano com estabilizante	
			Água (260ppm)	PG ³ (260ppm)
Límite de fluoreto	Máx. 2µg/mL	0,050µg/mL	16,950µg/mL	0,051µg/mL

¹ Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; ² Resultados da análise inicial do sevoflurano anidro usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; ³ PG = propileno glicol

De acordo com a Tabela 5, a análise efetuada para a determinação do teor de fluoretos apresentou um resultado extremamente elevado para a amostra empregando a água como estabilizante. Comparada à amostra original, o valor obtido

para o sevoflurano contendo 260 ppm de água após o estresse é 339 vezes maior que o valor obtido antes do tratamento, estando mais de oito vezes acima do valor estabelecido como limite máximo pelo método, evidenciando sua perigosa
5 degradação e a ineficácia deste estabilizante em impedir a degradação do sevoflurano. Já o sevoflurano contendo 260 ppm de propileno glicol não degrada na presença de alumina e cumpre com todas as especificações recomendadas pelo Fórum da farmacopéia USP Vol. 27 nº 3, inclusive não
10 apresentando variação no teor de fluoretos em comparação com a amostra original.

EXEMPLO 6. Estabilização de sevoflurano úmido empregando poliálcoois

Este estudo ilustra o poder estabilizante de um
15 poliálcool na prevenção da degradação do sevoflurano úmido. No exemplo 5 verificamos a acentuada degradação do sevoflurano contendo água como agente de estabilização. A proposta deste estudo é demonstrar a estabilização do sevoflurano úmido empregando um poliálcool, como por
20 exemplo propileno glicol, para prevenir a degradação do sevoflurano por substâncias ácidas.

Alumina foi empregada numa proporção de 1mg/mL de sevoflurano. As amostras de sevoflurano foram preparadas de forma a apresentar 260ppm de água ou uma mistura de 260ppm
25 de água e 260ppm de propileno glicol, em frascos de vidro tipo III, fechados com batoque e tampa metálica e submetidas ao estresse por temperatura de 60°C por 22 horas.

O intuito deste estudo é verificar o poder
30 estabilizante do poliálcool diante da degradação observada em amostras úmidas de sevoflurano.

Os resultados encontrados de pureza cromatográfica e teor de fluoreto para as amostras são apresentados na Tabela 6:

TABELA 6

Teste	Especificação ¹	Sevoflurano anidro ²	Sevoflurano contendo estabilizante	
			Água (260 ppm)	PG ³ + Água (260:260ppm)
Pureza	Mín. 99,97 (%)	99,9907	99,8899	99,9874
Impureza individual	Máx. 100 (µg/g)	42,1	422,8	44,1
Impureza total	Máx. 300 (µg/g)	93,0	1101,3	125,6
Limite de Fluoreto	Máx. 2 µg/ml	0,072	15,340	0,153

35

5 ¹ Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; ² Resultados da análise inicial do sevoflurano anidro usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; ³ PG = propileno glicol

De acordo com o estudo anterior, foi possível verificar que a proteção proporcionada pela água frente a 10 degradação por ácidos de Lewis não é adequada na quantidade empregada de 260ppm.

Este estudo, além de comprovar a observação anterior, demonstra a eficiência do propileno glicol em proporcionar uma proteção efetiva contra a degradação proporcionada por 15 uma substância ácida ao sevoflurano não somente anidro (20ppm), mas também ao sevoflurano úmido, demonstrando que a água não interfere no poder estabilizante proporcionado por ele ao sevoflurano.

Os exemplos aqui apresentados para comprovar a 20 eficácia da presente invenção, são apenas ilustrativos e não limitativos do escopo da matéria objeto da presente invenção, a qual se aplica aos diversos tipos de compostos flúor-éter usados como anestésico, tal como anteriormente apontado no presente relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL**, caracterizada por compreender uma quantidade de um composto flúor-éter selecionado do grupo constituído por sevoflurano, desflurano, isoflurano, enflurano e metoxiflurano, e pelo menos um agente estabilizante empregado em uma concentração suficiente para promover a estabilização da referida quantidade de composto flúor-éter até o seu nível de saturação, sendo o agente estabilizante um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol e 1,3-butilenoglicol, ou um álcool cíclico saturado preferivelmente o mentol, ou misturas entre estes.
2. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL** de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de o agente estabilizante ser empregado preferivelmente em uma concentração variando de 0,001% até 0,200% em peso da composição final.
3. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL**, com propriedades anestésicas, caracterizada por compreender uma quantidade de sevoflurano e pelo menos um agente estabilizante, empregado em uma concentração suficiente para promover a estabilização da referida quantidade de sevoflurano, sendo o agente estabilizante um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol e 1,3-butilenoglicol, ou um álcool cíclico saturado preferivelmente o mentol, ou misturas entre estes, onde o agente estabilizante previne completamente a formação dos produtos de degradação 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e ácido fluorídrico.
4. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de o agente

36

estabilizante ser empregado numa concentração variando de 0,001% em peso da composição final até o seu nível de saturação.

5. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de o agente estabilizante ser empregado numa concentração máxima de 5% em peso da composição final.

6. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo agente estabilizante ser o propileno glicol.

7. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.

8. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4.

9. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo agente estabilizante ser preferivelmente o polietileno glicol 400.

10. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.

11. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo agente estabilizante ser o mentol.

37

12. **Composição farmacêutica estável** de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
- 5 13. **MÉTODO PARA ESTABILIZAR SEVOFLURANO**, caracterizado por empregar pelo menos um agente estabilizante, sendo o agente estabilizante um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol e 1,3-butilenoglicol, ou álcoois
- 10 cíclicos saturados preferivelmente o mentol, ou misturas entre estes, onde o agente estabilizante previne completamente a formação dos produtos de degradação 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e ácido fluorídrico.
- 15 14. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o agente estabilizante ser empregado numa concentração variando de 0,001% em peso da composição final até o seu nível de saturação.
- 20 15. **Método** de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o agente estabilizante ser empregado numa concentração máxima de 5% em peso da composição final.
16. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol.
- 25 17. **Método** de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao peso do sevoflurano.
- 30 18. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4.

38

19. **Método** de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferivelmente o polietileno glicol 400.
- 5 20. **Método** de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao peso do sevoflurano. 39
21. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo agente estabilizante ser o mentol.
- 10 22. **Método** de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao peso do sevoflurano.
- 15 23. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o agente estabilizante ser adicionado por meio de aparelhos de medida quantitativos e por envolver a formação de uma mistura homogênea entre o estabilizante e o sevoflurano.
- 20 24. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o agente estabilizante ser empregado no tratamento de superfícies de containeres ou recipientes usados durante as etapas de manufatura do sevoflurano.
- 25 25. **USO DE PELO MENOS UM AGENTE ESTABILIZANTE** selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados para a estabilização de um composto flúor-éter anidro, sendo o agente estabilizante usado numa concentração variando de 0,001% em peso em relação ao composto flúor-éter até o seu nível de saturação.
- 30 26. **Uso** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo agente estabilizante ser empregado numa concentração máxima de 5% em peso da composição final.

- 5 27. **Uso** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol, 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes.
28. **Uso** de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol.
- 10 29. **Uso** de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao composto flúor-éter.
- 15 30. **Uso** de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4.
31. **Uso** de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferivelmente o polietileno glicol 400.
- 20 32. **Uso** de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao composto flúor-éter.
33. **Uso** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol.
- 25 34. **Uso** de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao composto flúor-éter.
- 30 35. **Uso** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto flúor-éter anidro ser preferivelmente o sevoflurano.

36. **USO DE PELO MENOS UM AGENTE ESTABILIZANTE** selecionado do grupo constituído por poliálcoois e álcoois cíclicos saturados para a estabilização de um composto flúor-éter apresentando teores de água variando de 20ppm até o seu nível de saturação, sendo o agente estabilizante usado numa concentração variando de 0,001% em peso em relação ao composto flúor-éter até o seu nível de saturação.
37. **Uso** de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo agente estabilizante ser empregado numa concentração máxima de 5% em peso da composição final.
38. **Uso** de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol, 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes.
39. **Uso** de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol.
40. **Uso** de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao composto flúor-éter.
41. **Uso** de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4.
42. **Uso** de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferivelmente o polietileno glicol 400.
43. **Uso** de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa

41

concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao composto flúor-éter.

44. **Uso** de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol.

5 45. **Uso** de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferivelmente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao composto flúor-éter. 49

10 46. **Uso** de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de o composto flúor-éter apresentando teores de água variando de 20ppm até o seu nível de saturação ser preferivelmente o sevoflurano.

47. **USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL** de acordo com a reivindicação 1 em anestesia humana e veterinária.

15 48. **USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL** de acordo com a reivindicação 3 em anestesia humana e veterinária.

20 49. **USO** de um poliálcool, líquido a temperatura ambiente, selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol, 1,3-butilenoglicol ou misturas entre estes, para o tratamento de superfícies de containeres ou recipientes que entrarão em contato com um composto flúor-éter, tal como o sevoflurano, através de procedimentos selecionados dentre rinsagem, enxágue, aspersão, vaporização e
25 nebulização, de forma a inativar eventuais traços de substâncias ácidas.

FIGURA 1

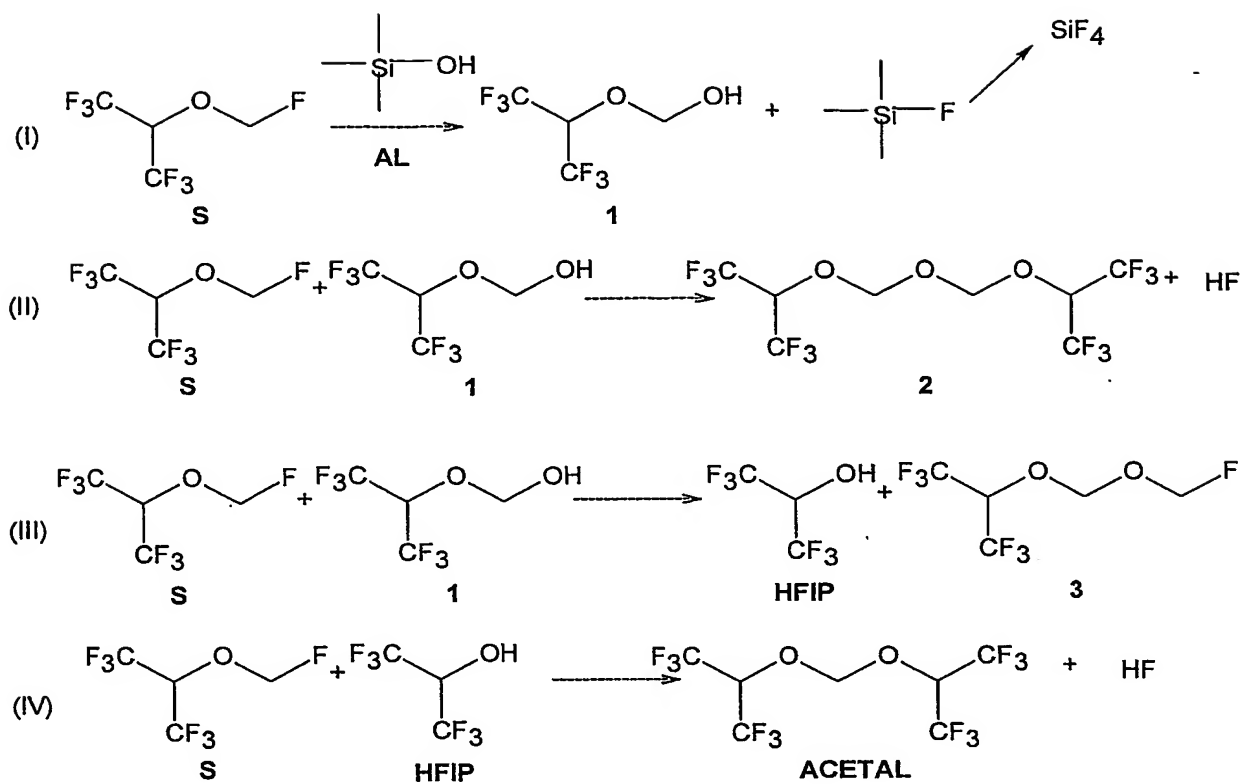


FIGURA 2

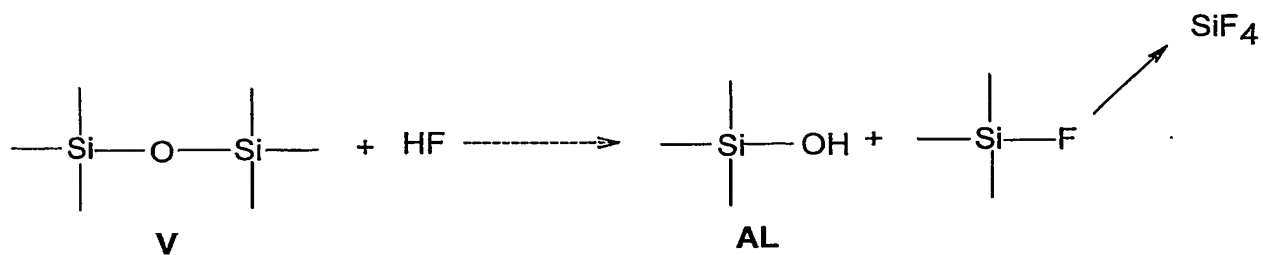
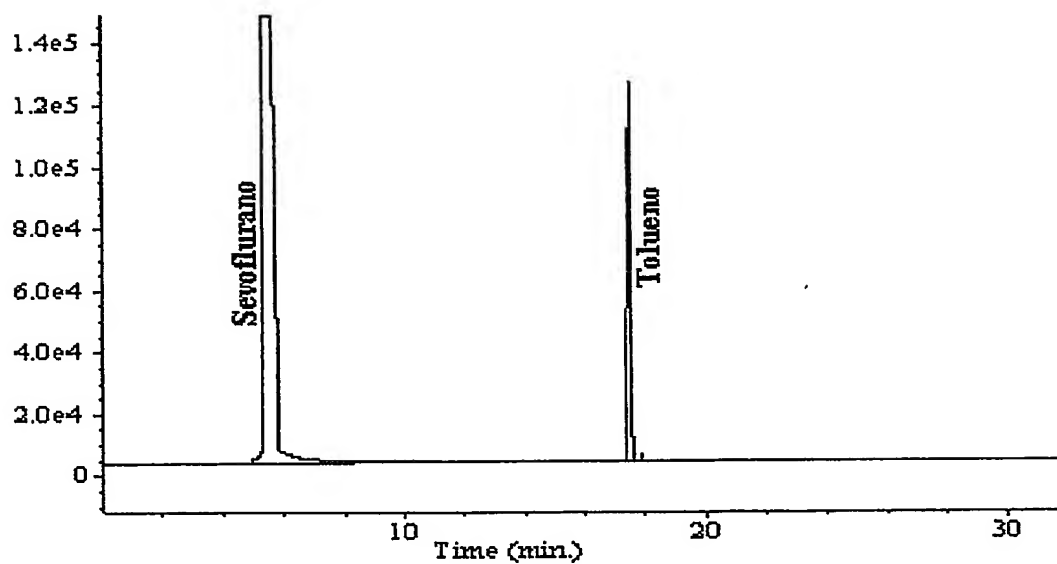


FIGURA 3



44

FIGURA 4

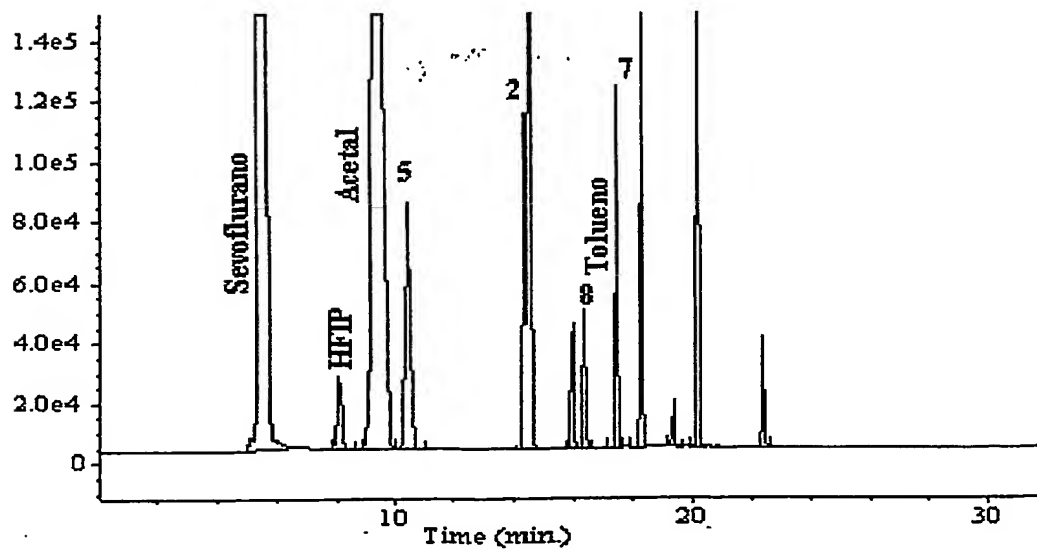


FIGURA 5

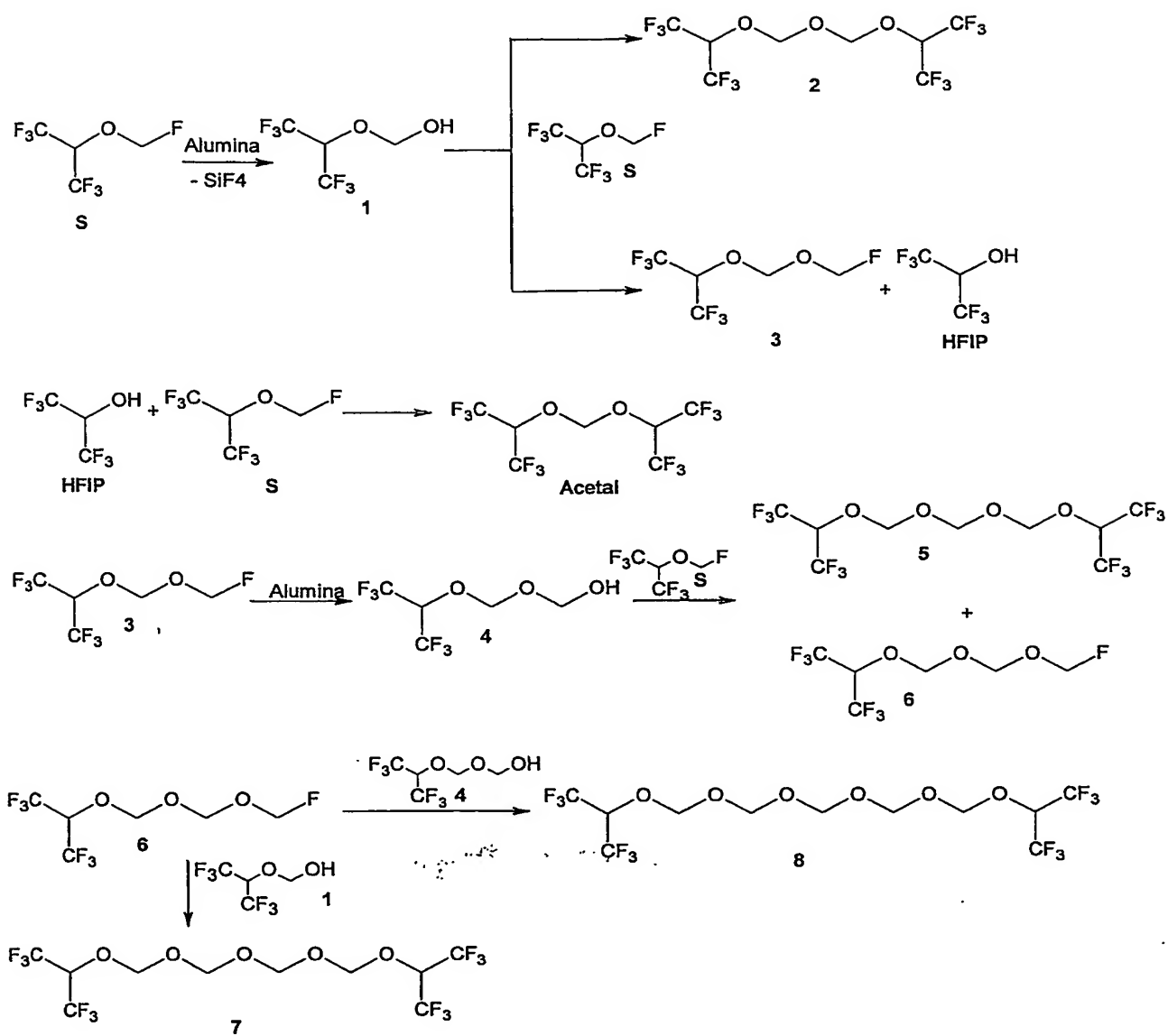


FIGURA 6

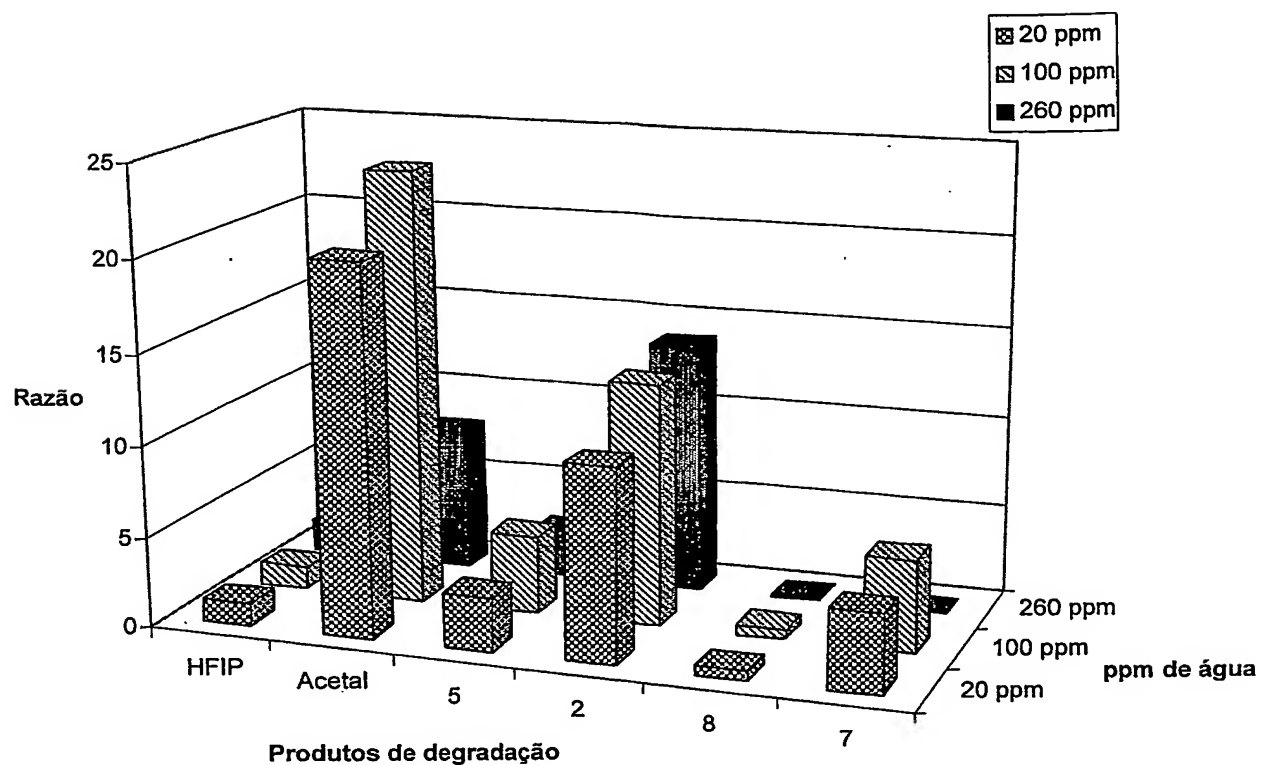


FIGURA 7

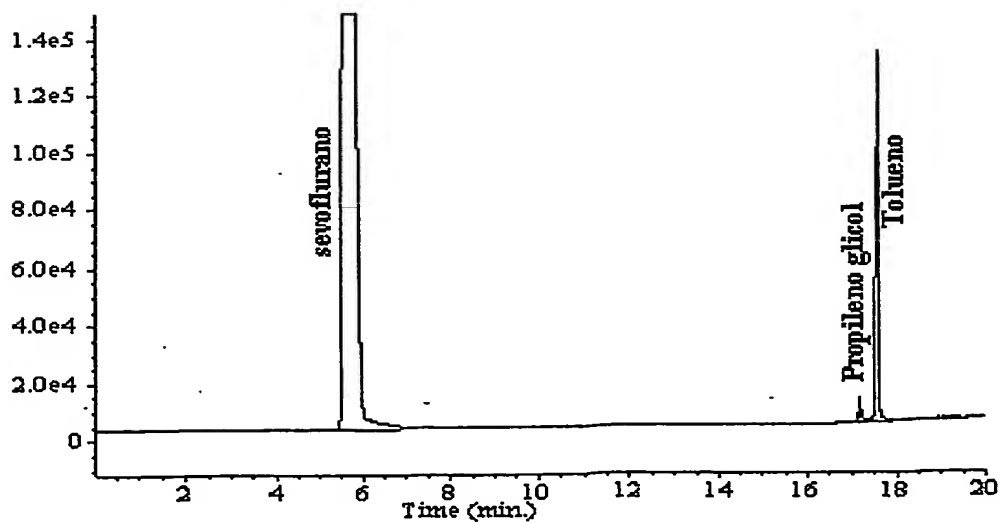


FIGURA 8

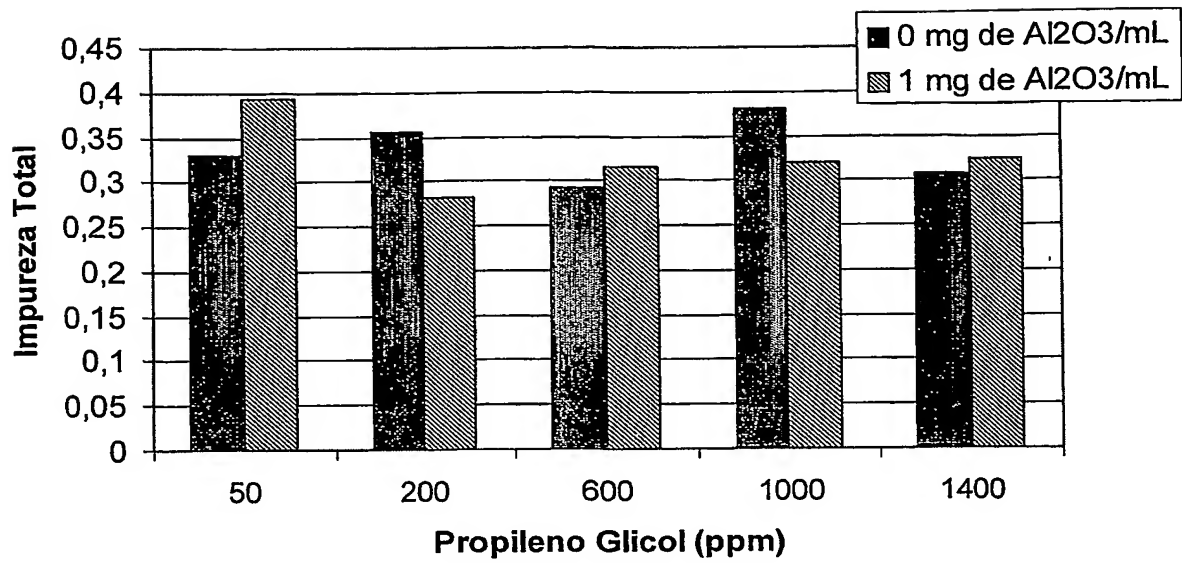


FIGURA 9

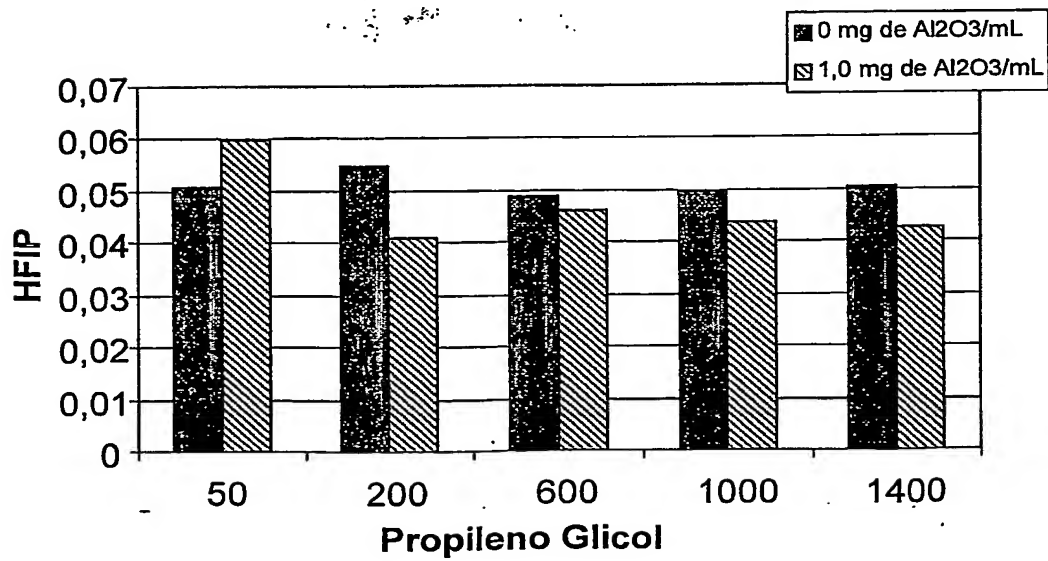


FIGURA 10

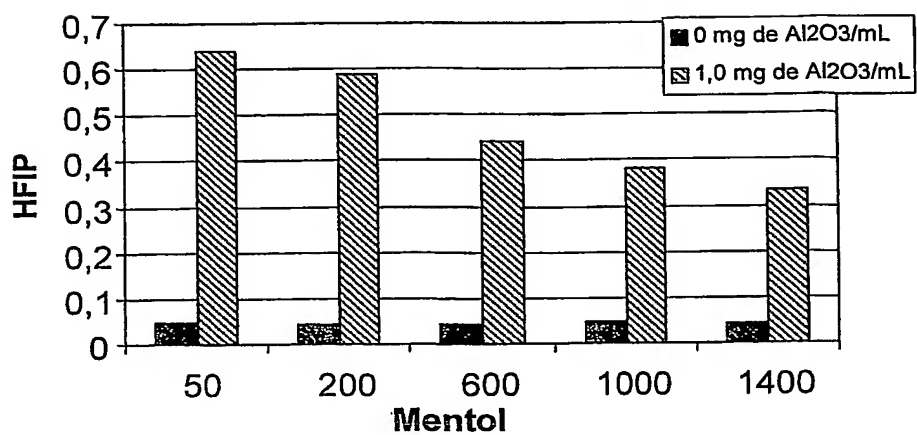


FIGURA 11

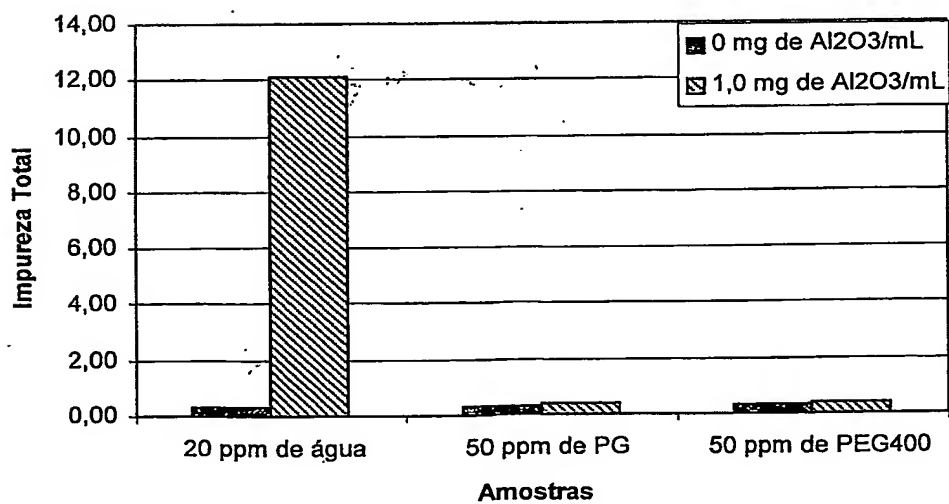
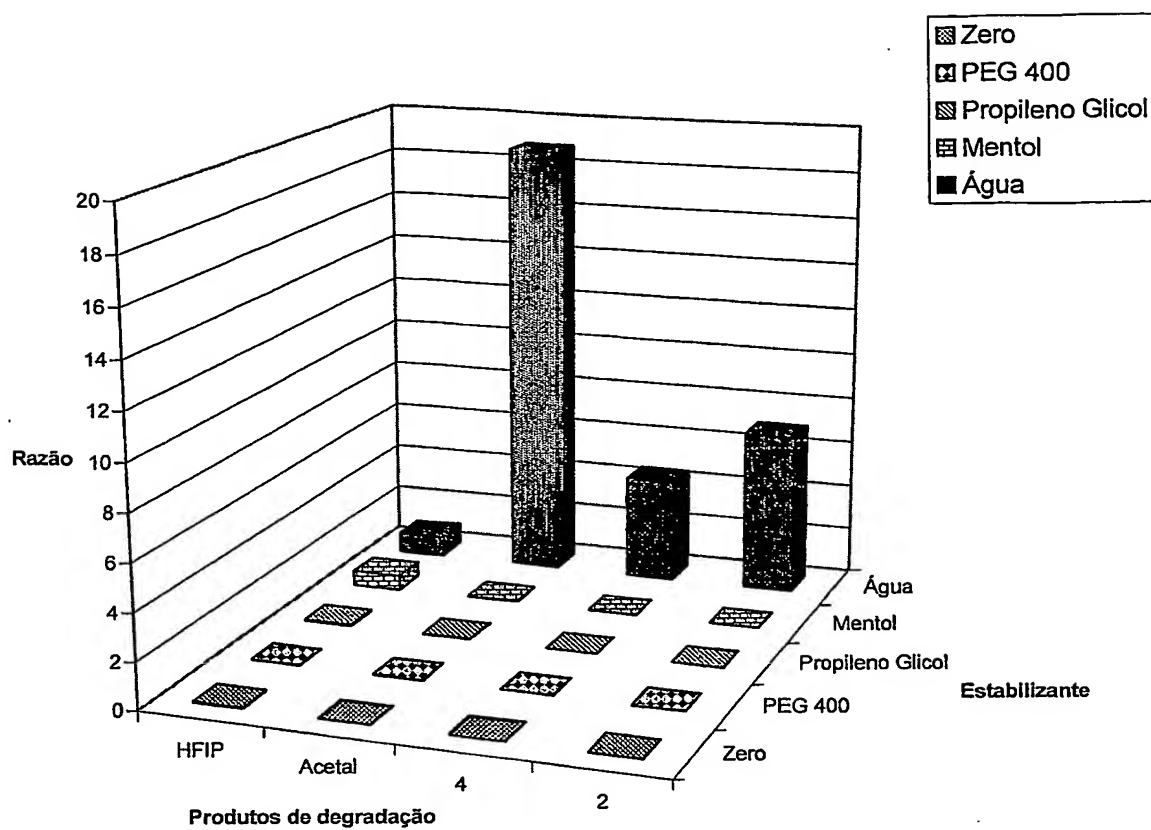


FIGURA 12



RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER
PARA USO ANESTÉSICO. MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM COMPOSTO
FLÚOR-ÉTER. USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA IMPEDIR A
5 DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR ÉTER.

A presente invenção tem como objetivo a estabilização de
um composto flúor-éter contra a degradação proporcionada por
substâncias ácidas. Os estabilizantes empregados são
selecionados dentre compostos farmacêuticos apropriados e são
10 utilizados no preparo de composições farmacêuticas
estabilizadas de um composto flúor-éter. São também descritos
método de estabilização de um composto flúor-éter e uso de
agentes estabilizantes para impedir a degradação de um
composto flúor-éter.

50

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/BR2004/000156

International filing date: 20 August 2004 (20.08.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: BR
Number: PI0405842-9
Filing date: 29 July 2004 (29.07.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 22 March 2006 (22.03.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.